 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.05.17 J South Med Univ, 2016, 36(5): 688-692

流行病学调查

广州市某医院周边鼠形动物肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的耐药性调查

钟雪珊,葛 婧,陈少威,熊益权,郑雪燕,邱 旻,霍舒婷,陈 清
南方医科大学公共卫生与热带医学学院流行病学系,广东 广州 510515

摘要:目的 了解鼠形动物粪便标本中携带肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌的耐药情况。**方法** 2015年3月~10月,利用笼捕法于广州市某医院及其周边居民区捕获鼠形动物,分离其粪便中肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌菌株,按照2014年CLSI标准进行药敏试验,利用SPSS 20.0软件分析数据。**结果** 共捕获鼠形动物329只(包括205只臭鼩鼱、111只褐家鼠、5只黄胸鼠和8只小家鼠)。肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌在鼠形动物体内检出率分别为78.4%和34.7%。臭鼩鼱携带的肺炎克雷伯菌对氨苄西林、头孢唑林、呋喃妥因、哌拉西林和头孢噻肟耐药性高(耐药率分别为100%、51.2%、44.2%、37.2%和23.3%);家鼠携带肺炎克雷伯菌耐药情况与鼩鼱相似。肺炎克雷伯菌的多重耐药率为40.9%,产ESBLs菌株检出率为10.7%。鼩鼱与家鼠携带的铜绿假单胞菌均对氨曲南耐药情况最严重(耐药率为12.4%和16.0%),其次为广谱青霉素类和喹诺酮类抗生素,对头孢菌素、氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素耐药率最低(耐药率均<5%)。**结论** 鼠形动物携带的肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌的耐药谱与目前临床分离株的耐药谱相似,提示这两种细菌可能在鼠形动物与人之间有传播作用,值得进一步研究。
关键词:家鼠;鼩鼱;铜绿假单胞菌;肺炎克雷伯菌;抗生素耐药性

Investigation of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from rat-like animals around a hospital in Guangzhou

ZHONG Xueshan, GE Jing, CHEN Shaowei, XIONG Yiquan, ZHENG Xueyan, QIU Min, HUO Shuting, CHEN Qing
Department of Epidemiology, School of Public Health and Tropical Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease Research, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in fecal samples from rat-like animals. **Methods** Rat-like animals were captured using cages around a hospital and the neighboring residential area between March and October, 2015. *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were isolated from the fecal samples of the captured animals. Antimicrobial susceptibility test was performed according to the guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute (2014). **Results** A total of 329 rat-like animals were captured, including 205 *Suncus murinus*, 111 *Rattus norvegicus*, 5 *Rattus flavipectus* and 8 *Mus musculus*. The positivity rates of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were 78.4% and 34.7% in the fecal samples from the captured animals, respectively. *K. pneumoniae* isolates from *Suncus murinus* showed a high resistance to ampicillin, cephazolin, nitrofurantoin, piperacillin and cefotaxime (with resistance rates of 100%, 51.2%, 44.2%, 37.2%, and 23.3%, respectively), and *K. pneumoniae* isolates from *Rattus spp*. showed a similar drug-resistance profile. The prevalence rates of multidrug resistance and ESBLs were 40.9% and 10.7%, respectively. *P. aeruginosa* from both *Suncus murinus* and *Rattus spp*. exhibited the highest resistance rates to aztreonam (12.4% and 16.0%, respectively), followed by penicillins and fluoroquinolones. *P. aeruginosa* isolates were susceptible to cephems, aminoglycosides and carbapenems (with resistance rates below 5%). **Conclusion** *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* isolated from rat-like animals showed drug-resistance profiles similar to those of the strains isolated from clinical patients, suggesting that the possible transmission of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* between rat-like animals and human beings.
Key words: *Rattus spp.*; *Suncus murinus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumonia*; antibiotic resistance

屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌(合称为“ESKAPE”菌)是医院感染发病及死亡的重要原因,且其日益严重的耐药性为临床治疗带来严重挑战[1]。在我国,肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌分别占据了临床分离菌株第2、4位,并且多重耐药、泛耐药和全耐药菌株日益增多[2]。2014年WHO发布的首份全球抗生素耐药报告显示在东南亚地区,肺炎克雷伯菌对第3代头孢菌素耐药率高达88.1%,对碳青霉烯类抗生素耐药率高达

收稿日期:2015-12-08
基金项目:国家自然科学基金(81373051)
Supported by National Natural Science Foundation of China(81373051).
作者简介:钟雪珊,硕士研究生,E-mail: zhong_xueshan@163.com
通信作者:陈 清,博士,教授,E-mail: qch.2009@163.com

55%[3]。近年,国内外学者均在宠物、家畜和水体等环境检出临床常见耐药性致病菌,提示动物与环境已成为耐药性细菌储存宿主[4-6]。家栖鼠和某些种类的鼩鼱生活在人类的生活环境中[7],与人接触机会多,可作为一些人类传染病的传染源[8]。然而目前尚未有家鼠携带铜绿假单胞和肺炎克雷伯菌情况以及其耐药性的报告。为了解这些动物携带的肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌是否存在耐药情况,我们对广州市白云区某综合三甲医院周围环境的鼠密度进行监测,采集其粪便标本,分离其携带的肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌并进行耐药性检测。鉴于在家鼠监测过程中捕获了数量较多的外形与鼠相似的鼩鼱,我们对其也进行了检测,根据国内习惯,本文把家鼠及鼩鼱合称"鼠形动物"。

1 材料和方法

1.1 样本收集

2015年3月~10月,在广东省白云区某大型综合三级甲等医院的附件以及周围居民区(约为65万平方米范围)按照《中华人民共和国出入境检验检疫行业标准》(SN/T 2788-2011)相关标准利用笼捕法捕鼠。鼠笼布置地点为建筑物墙边、下水道、垃圾堆、仓库、厨房、垃圾桶、水沟等地点;以"晚放晨收"形式每月捕鼠1次,连续捕鼠8个月。捕获的鼠形动物按要求立即运送至实验室,按照《实验动物 细菌学检测 标本采集》(GB/T 14926.42-2001)要求解剖并采集鼠形动物粪便与肠内容物样本。

1.2 材料与仪器

营养琼脂肉汤、麦康凯琼脂、十六烷三甲基溴化铵琼脂、革兰氏染色液、生化实验管、MHA琼脂培养基购买于北京陆桥公司;羧苄青霉素抗生素购买于北京普博欣公司;抗生素药敏纸片购买于英国Oxoid公司;引物序列合成与测序由深圳华大基因公司完成;PCR MIX预混液2×购买于大连Takala公司;BIO-RAD CHEFDR Ⅱ型电泳仪;GelDoc EQ型凝胶成像系统(Bio-Rad公司);质控标准菌株购买于广东环凯公司。

1.3 培养与分离

分离方法参考《中华人民共和国出入境检验检疫行业标准》(SN/T 2788-2011)并经本实验室改造而来,具体如下:将粪便与肠内容物样本于营养琼脂肉汤增菌18~24 h后分别接种至改良麦康凯平板(用于分离肺炎克雷伯菌)与十六烷三甲基溴化铵平板(用于分离铜绿假单胞菌)。由于肺炎克雷伯菌对羧苄青霉素具有天然耐药性[9],因此改良麦康凯平板为加入了羧苄青霉素抗生素以抑制杂菌生长。从平板中挑取疑似目的菌株进行革兰氏染色试验与生化试验(肺炎克雷伯菌生化试验包括:氧化酶、动力、尿素酶、靛基质、赖氨酸脱羧酶和乳糖发酵试验;铜绿假单胞菌生化试验包括:氧化酶、乙酰胺、精氨酸双水解酶、硝酸盐还原酶、明胶液化、赖氨酸脱羧酶和42 ℃生长试验),同时利用细菌DNA基因组提取试剂盒提取初筛菌株的基因组DNA,于-20 ℃保存备用。聚合酶链式反应(PCR)采用肺炎克雷伯菌特异性基因(*khe*)和铜绿假单胞菌特异性基因(*oprL*)确认初筛菌株。PCR总反应体系均为25 μL:PCR MIX预混液2×12.5 μL,正、反向引物各1 μL,DNA模板为1.5 μL。*khe*基因引物序列为:khe-F, 5'-TGATTGCATTCGCCACTGG-3', khe-R, 5'-GGTCAACCCAACGATCCTG-3';反应条件为:95 ℃预变性3 min,94 ℃变性40 S,48 ℃退火40 S,72 ℃延伸1 min,共30个循环,最后72 ℃延伸7 min,目的条带为428 bp[10]。*oprL*基因引物序列为:PAL1, 5'-ATGGAAATGCTGAAATTCGGC-3', PAL2, 5'-CTTCTTCAGCTCGACGCGACG-3';反应条件为:96 ℃预变性5 min,96 ℃变性1 min,55 ℃退火1 min,72 ℃延伸1 min,共40个循环,最后72 ℃延伸10 min,目的条带为504 bp[11]。取5 μL PCR反应产物于1%琼脂糖凝胶经80~100 V电泳25 min,在凝胶成像仪观看电泳条带。阳性对照为肺炎克雷伯菌ATCC 700603和铜绿假单胞菌ATCC 27853,阴性对照为大肠埃希菌ATCC 25922。

1.4 药敏实验

复苏所有PCR实验结果阳性的菌株,采用纸片扩散法(K-B法)进行抗菌药物敏感性实验,结果的判读与解释依照2014年CLSI标准进行。肺炎克雷伯菌测试的抗生素包括青霉素类(氨苄西林、哌拉西林);头孢类(头孢唑啉、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢呋辛、头孢他啶);单环-β内酰胺类(阿莫西林-克拉维酸);单酰胺环类(氨曲南);氨基糖苷类(庆大霉素、阿米卡星);四环素类(四环素);喹诺酮类(环丙沙星、诺氟沙星);磺胺类(复方新诺明);氯霉素类(氯霉素);硝基呋喃类(呋喃妥因)和碳青霉烯类(美罗培南)共19种抗生素。铜绿假单胞菌测试的抗生素包括青霉素类(哌拉西林);单环-β内酰胺类(哌拉西林-克拉维酸);头孢类(头孢他啶、头孢吡肟);单酰胺环类(氨曲南);碳青霉烯类(亚胺培南);氨基糖苷类(庆大霉素、阿米卡星)和喹诺酮类(环丙沙星、诺氟沙星)共10种抗生素。质控菌株为肺炎克雷伯菌ATCC 700603、铜绿假单胞菌ATCC 27853和大肠埃希菌ATCC 25922。多重耐药为细菌同时对三种以上结构和/或作用机制不同抗生素药物耐药。对所有符合肺炎克雷伯菌ESBLs初步筛选实验的菌株再次进行ESBLs表型确认实验,药敏方法与结果判读依照2014年CLSI标准。

2 结果

2.1 鼠形动物监测结果

2015年3月~10月期间,连续捕鼠8个月,共布置鼠

笼1078个,有效鼠笼1036个,有效笼率为96.1%,捕获率为31.8%。共捕获鼠形动物329只,分为2目(啮齿目和鼩鼱目)2科3属,包括205只臭鼩鼱、111只褐家鼠、5只黄胸鼠和8只小家鼠。鼩鼱目动物捕获率明显高于啮齿目动物(*P*<0.001)。329只鼠形动物的种类构成,臭鼩鼱最多,占62.3%,其余依次为褐家鼠(占33.7%)、小家鼠(占2.4%)和黄胸鼠(占1.5%)(表1)。

表1 2015年3月~10月广州市某医院周边鼠形动物捕获以及肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的检出率

Tab.1 Prevalence rates of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* isolated from rat-like animals around a hospital in Guangzhou from March to October in 2015

Rat-like animals (*n*)	Capture rate[1] (%)	Proportion of capture (%)	Carriage rate of *K. pneumoniae* (%)	Carriage rate of *P. aeruginosa* (%)
Suncus murinus (205)	19.8	62.3	81.9 (86/105)	43.4 (89/205)
Rattus norvegicus (111)	10.7	33.7	78.8 (63/80)	18.0 (20/111)
Rattus flavipectus (5)	0.5	1.5	0	40.0 (2/5)
Mus musculus (8)	0.8	2.4	0	37.5 (3/8)
Total (329)	31.8	100	78.4	34.7

Capture cate=[number of trapped rat-like animals/number of available rat cages]×100%.

2.2 肺炎克雷伯菌感染情况与耐药性分析

190份鼠形动物样本共成功分离149株肺炎克雷伯菌,检出率为78.4%。其中臭鼩鼱检出率为81.9%(86/105),褐家鼠为78.8%(63/80),二者检出率没有统计学差异(*P*=0.708);黄胸鼠与小家鼠未能成功分离肺炎克雷伯菌(表1)。

149株肺炎克雷伯菌抗生素药物敏感性实验结果见表2。氨苄西林耐药率为100%,其次为头孢唑啉(51.0%)、呋喃妥因(47.7%)和哌拉西林(38.9%)。头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢呋辛等头孢类抗生素敏感率为36.9%~73.2%,而喹诺酮类、磺胺类、碳青霉烯类抗生素敏感性最高。61株肺炎克雷伯菌对3种以上结构和/或作用机制不同抗生素药物耐药,即多重耐药率为40.9%;臭鼩鼱与褐家鼠多重耐药率没有统计学差异(36.0% *vs* 47.6%;*P*=0.179)。共检出产ESBLs肺炎克雷伯菌16株,检出率为10.7%。

表2 2015年3月~10月广州市某医院周边鼠形动物感染肺炎克雷伯菌耐药情况

Tab.2 Antibiotic resistance of *K. pneumoniae* isolated from rat-like animals around a hospital in Guangzhou between March and October in 2015

Antibiotics	Rat-like animals (*n*=190)			*Rattus norvegicus* (*n*=80)			*Suncus murinus* (*n*=105)		
	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)
Ceftazidime	6.7	28.2	65.1	7.9	25.4	66.7	7.0	29.1	64.0
Gentamicin	3.4	0	96.6	3.2	0	96.8	3.5	0	96.5
Piperacillin	38.9	50.3	10.7	41.3	52.4	6.3	37.2	48.8	14.0
Ciprofloxacin	0.7	4.0	95.3	1.6	6.3	92.1	1.2	3.5	95.3
Nitrofurantoin	47.7	30.9	21.5	52.4	30.2	17.5	44.2	31.4	24.4
Trimethoprim/sulfamethoxazole	11.4	4.0	84.6	14.3	1.6	84.1	9.3	5.8	84.9
Tetracycline	13.4	4.0	82.6	17.5	3.2	79.4	10.5	4.7	84.9
Cephazolin	51.0	45.6	3.4	50.8	46.0	3.2	51.2	45.3	3.5
Ampicillin	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Amoxicillin/clavulanic acid	2.7	24.8	72.5	3.2	9.5	87.3	3.5	8.1	88.4
Cefuroxime sodium	2.7	24.2	73.2	3.2	9.5	87.3	2.3	12.8	84.9
Cefepime	2.0	30.2	67.8	1.6	19.0	79.4	2.3	38.4	59.3
Cefotetan	2.0	5.4	92.6	0	3.2	96.8	1.2	4.7	94.2
Amikacin	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Norfloxacin	0.7	0	99.3	0	0	100	1.2	0	98.8
Cefotaxime	18.8	44.3	36.9	14.3	50.8	34.9	23.3	39.5	37.2
Chloramphenicol	6.7	3.4	89.9	11.1	4.8	84.1	5.8	0	94.2
Aztreonam	5.4	0.7	94.0	3.2	1.6	95.2	7.0	0	93.0
Meropenem	0.7	26.2	73.2	1.6	27.0	71.4	0	23.3	76.7

2.3 铜绿假单胞菌的感染情况与耐药性分析

铜绿假单胞菌在329份鼠形动物样本检出率为34.7%(114/329),其中臭鼩鼱感染铜绿假单胞菌阳性率为43.4%(89/205),褐家鼠为18.0%(20/111),小家鼠和黄胸鼠感染率为38.5%(5/13)。鼩鼱目动物检出率明显高于啮齿目动物(43.4% *vs* 20.2%,$P<0.001$)。铜绿假单胞菌药敏试验结果见表3。在10种抗生素药物中,氨曲南耐药率最高(13.2%),其他依次为环丙沙星(5.3%),哌拉西林和哌拉西林-他唑巴坦(耐药率均为3.5%)。没有发现对头孢吡肟、阿米卡星和亚胺培南耐药菌株;2株铜绿假单胞菌同时对3种作用机制不同抗生素药物耐药,多重耐药率为1.75%。

表3 2015年3月~10月广州市某医院周边鼠形动物感染铜绿假单胞菌耐药情况

Tab.3 Antibiotic resistance of *P. aeruginosa* isolated from rat-like animals around a hospital in Guangzhou between March and October in 2015

Antibiotics	Rat-like animals (*n*=114)			*Suncus murinus* (*n*=89)			*Rattus spp* (*n*=25)		
	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)	Resistance (%)	Intermediate (%)	Susceptibility (%)
Cefepime	0	1.8	98.2	0	2.2	97.8	0	0	100
Piperacillin	3.5	18.4	78.1	3.4	16.9	79.8	4.0	24.0	72.0
Norfloxacin	1.8	1.8	96.5	1.1	1.1	97.8	4.0	4.0	92.0
Amikacin	0	0.9	99.1	0	1.1	98.9	0	0	100
Ceftazidime	0.9	6.1	93.0	1.1	5.6	93.3	0	8.0	92.0
Imipenem	0	1.8	98.2	0	1.1	98.9	0	4.0	96.0
Aztreonam	13.2	64.0	22.8	12.4	62.9	24.7	16.0	68.0	16.0
Piperacillin/clavulanic acid	3.5	16.7	79.8	3.4	14.6	82.0	4.0	24.0	72.0
Ciprofloxacin	5.3	4.4	90.4	3.4	3.4	93.3	12.0	8.0	80.0
Gentamicin	2.6	1.8	95.6	2.2	1.1	96.6	4.0	4.0	92.0

3 讨论

在本次调查中,居民区范围内捕获的臭鼩鼱的数量超过家鼠。臭鼩鼱又名臭老鼠,是一类体型较小,外形酷似鼠的食虫类动物。臭鼩鼱主要分布在热带和亚热带地区,在我国,则主要分布于南方及西南地区[7]。本次鼠形动物监测调查中,臭鼩鼱的捕获率明显高于家鼠,主要原因可能有如下几点。首先,臭鼩鼱的栖息地及生活习性与家鼠相近,主要栖息于泥地平屋、厨房水沟和阴暗潮湿或灌木草丛处[7, 12]。在本次调查中同样发现在有庭院或草坪菜地的住宅区建筑的水沟与垃圾桶处臭鼩鼱的捕获率明显高于家鼠。其次,臭鼩鼱的季节消长密度以9~11月最高,12月至次年2月最低,3月份又开始逐渐回升,主要原因是可食性昆虫在夏秋季节数量增长,利于其觅食与繁殖[12]。再则,臭鼩鼱数量比例与家鼠比例有明显制约关系[13]。在调查期间,调查现场为灭鼠重点区域,居民经常自行使用老鼠药或老鼠夹灭鼠,致使鼠类数量减少而臭鼩鼱数量速增,因此,在本次调查中,臭鼩鼱为优势种属;但是就家鼠而言,褐家鼠依旧是家鼠的优势种属,这与其他调查结果[14]是一致的。

由于全球临床抗生素耐药情况越来越严重,近年来,鼠形动物体内携带常见耐药性致病菌逐渐成为研究重点。家禽或牲畜饲养场的家鼠体内与排泄物携带多重耐药性沙门氏菌一直是公共卫生关注的重点问题[5]。另外,Guenther[15]在柏林发现家鼠体内产ESBLs的大肠埃希菌株检出率为16%,该检出率高于当地健康人群检出率,但与住院病人及其病人家属的检出率类似,并且家鼠体内检出主要的ESBLs基因与人类和牲畜检出情况一样都是$bla_{CTX-M-1}$(87.5%)。Himsworth等[4, 16]在加拿大曼哈顿市中心与郊区的老鼠体内均检出与医院感染中流行株相似的MRSA菌株。目前,国内外尚未有关于鼠形动物肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌携带情况以及其耐药性的报道。研究发现,鼠形动物可能通过“啮齿动物-环境-人”模式储存和传播耐药性致病菌或耐药基因,其主要实现途径可能有如下两点。首先,啮齿动物通过接触临床患者排泄物或污染物继而直接获得环境中抗生素耐药性细菌再通过直接或间接接触途径传播耐药性细菌[17];其次,由于抗生素污染的生活污水、医院污水、集约化畜牧业及制药厂的废料等排放,迫于杀虫剂、有毒金属、纳米材料应激源等共选择剂引发的环境选择压力,微生物通过质粒、整合子、基因盒或转座子这些可动因子水平和垂直转移耐药基因再通过啮齿动物散播[18]。本次调查现场位于某医院区域,并且周围还

有另外两家医院,医院附件是大型社区,因此选择该区域监测鼠形动物体内耐药性细菌感染情况具有重要意义。

产ESBLs和产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌一直是临床治疗的难题。在本次调查中,我们发现了鼠形动物体内出现严重的抗生素耐药情况,多重耐药率超过40%,产ESBLs菌株达到10.7%。头孢菌素抗生素是目前治疗肺炎克雷伯菌感染主要药物[19],但是,鼠形动物体内菌株对广谱青霉素与第一代头孢菌素抗生素耐药率超过90%,而三代头孢菌素敏感率也仅有60%左右。碳青霉烯类抗生素是产ESBLs菌株最后手段,但在鼠形动物同样分离出一株对美罗培南耐药的菌株,表明鼠形动物同样可以携带产碳青霉烯酶细菌并且有重要的传染源意义。相比肺炎克雷伯菌,鼠形动物体内铜绿假单胞菌耐药情况有不同特点。氨曲南是治疗革兰氏阴性菌与铜绿假单胞菌感染的重要抗生素,但在本次调查发现该抗生素耐药率最高。有趣的是,吴雷[20]对南方医院2006~2009年136例铜绿假单胞菌引起的肺炎病例进行耐药性分析同样发现氨曲南耐药率最高。该现象可能与医院收治严重患者逐年增多,重复或过量使用同一种抗生素导致微生物对该抗生素抗性增加同时通过医院污水排放至外周环境致使周围鼠形动物感染该抗生素耐药性细菌。

综上所述,臭鼩鼱与家鼠广泛分布于广州市某医院环境及周边居民区。其中,臭鼩鼱为所有鼠形动物的优势种群;褐家鼠为家鼠属的优势种群。肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌在鼠形动物体内检出率分别为78.4%和34.7%。鼠形动物感染的肺炎克雷伯菌与铜绿假单胞菌的耐药谱与临床分离菌株的耐药谱类似,提示鼠形动物与抗生素耐药性细菌的传播有联系,但是其基因分型与耐药机制尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(3): 297-308.

[2] 胡付品, 朱德妹, 汪 复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015(5): 401-10.

[3] World HO. Antimicrobial resistance:global report on surveillance [M]. World Health Organization, 2014.

[4] Himsworth CG, Miller RR, Montoya VA, et al. Carriage of methicillin-resistant staphylococcus aureus by wild urban Norway rats (rattus norvegicus)[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87983.

[5] Umali DV, Lapuz RR, Suzuki T, et al. Transmission and shedding patterns of salmonella in naturally infected captive wild roof rats (rattus rattus) from a Salmonella-Contaminated layer farm[J]. Avian Dis, 2012, 56(2): 288-94.

[6] Pouliquen H, Delépée R, Thorin C, et al. Comparison of water, sediment, and plants for the monitoring of antibiotics: a case study on a river dedicated to fish farming[J]. Environ Toxicol Chem, 2009, 28(3): 496-502.

[7] 田 丽, 杜玉洁, 钟金翠. 臭鼩鼱生物学特性动态研究[J]. 广东农业科学, 2011, 38(5): 155-7, 167.

[8] Himsworth CG, Parsons KL, Jardine CA. Rats, cities, people, and pathogens: a systematic review and narrative synthesis of literature regarding the ecology of rat-Associated zoonoses in urban centers [J]. Vector-Borne Zoonotic Dis, 2013, 13(6): 349-59.

[9] Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 48 (Suppl 1): 87-102.

[10] Yin-Ching C, Jer-Horng S, Ching-Nan L, et al. Cloning of a gene encoding a unique haemolysin from *Klebsiella pneumoniae* and its potential use as a species-specific gene probe[J]. Microb Pathog, 2002, 33(1): 1-6.

[11] Devos D, Lim A, Pirnay JP, et al. Direct detection and identification of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical samples such as skin biopsy specimens and expectorations by multiplex PCR based on two outer membrane lipoprotein genes, oprI and oprL[J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(6): 1295-9.

[12] 黄佳亮, 周培盛. 臭鼩鼱的分布和季节消长调查[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1992(1): 37-8.

[13] 阎可廷. 国内外臭鼩鼱研究进展[J]. 中国鼠类防制杂志, 1988(2): 166-71.

[14] 邹 洋, 张海林, 张云智, 等. 云南省褐家鼠与黄胸鼠中汉坦病毒的流行病学研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2006, 17(5): 399-403.

[15] Guenther S, Wuttke J, Bethe A, et al. Is fecal carriage of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in urban rats a risk for public health?[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2424-5.

[16] Himsworth CG, Patrick DM, Parsons K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in rats[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(1): 169-70.

[17] Kozak GK, Boerlin P, Janecko N, et al. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada[J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(3): 559-66.

[18] Nicholas JA, Alejandro A, Backhaus T, 等. 抗生素耐药性环境中产生和转移的人类健康风险评估(HHRA) [J]. 环境与职业医学, 2014 (02): 151-7.

[19] 贾 艳, 孙长江, 韩文瑜, 等. 肺炎克雷伯菌研究进展[J]. 微生物学杂志, 2006, 26(5): 75-8.

[20] 吴 雷. 医院感染铜绿假单胞菌肺炎细菌耐药性及预后分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.

（编辑:吴锦雅）